

Aus dem Anaesthesiologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. R. Frey

**Vergleichende Untersuchungen über Wirkungs-
stärke und Wirkungsdauer verschiedener
Muskelrelaxantien
an nichtnarkotisierten Versuchspersonen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Wolfgang Derschum
aus Frankfurt am Main

Mainz 1973

Aus dem Anaesthesiologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. R. Frey

Vergleichende Untersuchungen über Wirkungsstärke
und Wirkungsdauer verschiedener Muskelrelaxantien
an nichtnarkotisierten Versuchspersonen

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Wolfgang Derschum
aus Frankfurt am Main

M a i n z
1973



Fachbereichs-Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. R. Wolf
Referent:	Prof. Dr. med. R. Frey
Korreferent:	Prof. Dr. med. H.U. Gerbershagen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Historischer Überblick	1
Literatur und Fragestellung	3
Material und Methode	6
Statistische Methode	8
Ergebnisse	10
Meßwerte	10
Einfache Datenbeschreibung	14
Varianzanalyse zwischen den Gruppen	16
Varianzanalyse innerhalb der Gruppen	17
Scheffé-Tests	19
Bestimmung der Wirkungszeit	21
Varianzanalyse der Wirkungszeit	21
Graphische Darstellung der Meßergebnisse	22
Zeitlicher Verlauf der Curarisierung	27
Diskussion	33
Vergleich der Medikamente untereinander	33
Vergleich der Wirkungszeiten	39
Kritik der Versuchsmethodik	41
Zusammenfassung	42
Literaturverzeichnis	44
Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	51
Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0044

Historischer Überblick

Muskeler-schlauffende Mittel waren bereits in der Antike bekannt; der Giftbecher des Sokrates enthielt den koniinhaltigen Saft des Schierlingskrautes.

Nach der Entdeckung Südamerikas wurde 1516 durch Peter Martyr d'Anghera (zit. n. 56) bekannt, daß die Indianer zur Jagd ein lähmendes Pfeilgift benutzten, das sie aus dem Saft einer Lianenart herstellten.

Hermann Schomburgk (zit. n. 56) beschrieb diese Liane und nannte sie *Strychnos toxifera*; eine weitere Curare enthaltende Lianenart wurde bereits vorher in *Chondrodendron tomentosum* gefunden.

Claude Bernard (6) untersuchte in Tierexperimenten die Curarewirkung und trennte dabei die bis dahin als funktionelle Einheit angesehenen Nerven und Muskeln in drei Funktionseinheiten: Nerven, Muskeln und das von ihm postulierte "nervöse motorische System", das der motorischen Endplatte entspricht.

In der Medizin wurde Curare zunächst mit wechselndem Erfolg in der Tetanustherapie angewendet. Die dabei so zahlreich auftretenden Therapieversager waren in der mangelnden Reinheit der Substanz und damit der Unmöglichkeit einer exakten Dosierung begründet.

Erst nach der Reindarstellung des D-Tubocurarin durch King (45) im Jahre 1935 wurde 1940 das Intocostrin durch Bennet (5) in die Elektrokrampftherapie der Psychosen

eingeführt. Durch die Anwendung von Intocostin konnten die bis dahin häufig auftretenden Frakturen beziehungsweise Luxationen vermieden werden.

Griffith (34) benutzte das D-Tubocurarin seit 1942 in der Abdominalchirurgie zur Erzielung einer besseren Bauchdeckenentspannung.

1949 entdeckte Bovet (9) bei dem schon seit 1906 bekannten Succinylcholin muskelrelaxierende Eigenschaften. 1964 wurden von Hewett und Savage (38) einige steroidartige Verbindungen synthetisiert und pharmakologisch untersucht. Dabei fanden sie, daß das Pancuroniumbromid eine curareartige Wirkung entfaltet.

Curare, seine Derivate und auch die anderen an der motorischen Endplatte angreifenden Muskelrelaxantien sind heute zu unentbehrlichen Komponenten einer effektiven, unschädlichen und gut steuerbaren Kombinationsnarkose geworden (29).

Literatur und Fragestellung

Die ehemals übliche Einteilung der Curarearten in Topf-, Tubo- und Kalebassenarten ist ebenso überholt wie die Dosierung in die mehr oder weniger willkürlich gewählten Internationalen Einheiten (29). Die Frage der Wirksamkeit eines Medikamentes beim Menschen läßt sich auch nicht durch tierexperimentelle Standardisationsmethoden, wie z.B. die von Swanson et al. (72) angegebenen, beantworten.

Allein schon bei verschiedenen Tierspezies ergibt die Verabreichung der gleichen Dosis eines Relaxans in Abhängigkeit von Tierart und Versuchsanordnung die unterschiedlichsten Ergebnisse (11).

Die Abweichung der relativen Wirkungsstärke der muskelrelaxierenden Medikamente, meist bezogen auf das Referenzpräparat D-Tubocurarin, und die Unmöglichkeit, Ergebnisse von Tierversuchen auf den Menschen zu übertragen, veranlaßte zahlreiche Untersucher, vergleichende Experimente am Menschen durchzuführen (2;17;24;29;30;50;51;52;64;70;73;74;75;76;).

Die Versuche, den Grad einer durch ein muskelerschlaffendes Mittel erreichten Relaxation zu objektivieren, führten zu grundsätzlich unterschiedlichen Methoden.

Eine ältere besteht darin, eine wache Versuchsperson ein Kraftmeßgerät bedienen zu lassen und aus dem Nachlassen der direkt gemessenen Kraft nach Gabe des Relaxans Rückschlüsse auf die Wirkungsstärke des Medikamentes zu ziehen.

Diese von Unna (75;76) verwendete Methode ist relativ unkompliziert und liefert gute Ergebnisse.

Er konnte zeigen, daß die Erschlaffung der Bauchdecken und die gemessene Greifkraft sowohl in bezug auf die Intensität des Kraftverlustes als auch den zeitlichen Verlauf der Relaxation sich gleich verhalten (76).

Neuer ist die Methode, einen peripheren Nerven - meist den N. ulnaris wegen seiner oberflächlichen Lage - elektrisch zu reizen und den Effekt elektromyographisch oder mechanisch abzuleiten. Dieses Verfahren, dessen sich vor allem Katz (43) bedient hat, erlaubt eine feine Registrierung der Muskelaktivität und hat den zusätzlichen Vorteil, daß es im Gegensatz zur Greifkraftmethode auch beim anaesthesierten Patienten unter der Operation anwendbar ist. Sein Nachteil besteht in einem ziemlich großen apparativen Aufwand.

Zudem konnte Merton (58) zeigen, daß eine durch willentlich maximale Muskelinnervation erbrachte Muskelaktivität ebenso groß ist wie die durch Elektrostimulation erzeugte. In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, die muskelrelaxierende Potenz von fünf Relaxantien mit der Greifkraftmethode nach Unna (75) zu vergleichen.

Solche Versuche sind schon oft durchgeführt worden, zeigten aber, daß in Abhängigkeit von Dosis und Injektionszeit der Muskelrelaxantien recht unterschiedliche Aussagen zustande kommen (2;29;24;50).

In Anbetracht der in der Literatur teilweise erheblich voneinander abweichenden Angaben sowohl bezüglich Wirkungsstärke als auch Wirkungsdauer kamen wir zu folgender Fragestellung:

1. Bestehen zwischen den Muskelrelaxantien

D-Tubocurarin ₁

Pancuronium ₂

Alloferin ₃

Dimethylcurarin ₄

Succinylcholin ₅

bei Applikation von in der Literatur als äquipotent angegebenen Dosen überzufällige Unterschiede im Ausmaß der Muskeler schlaffung?

2. Bestehen zwischen den aufeinander folgenden Meßwerten eines Medikamentes überzufällige Unterschiede?

3. Wie lange hält der muskeler schlaffende Effekt an?

Herstellerfirmen:

- 1 - Fa. Ethicon, Hamburg
- 2 - Fa. Organon, München
- 3 - Fa. Hoffmann-LaRoche, Grenzach/Baden
- 4 - Fa. Ethicon, Hamburg
- 5 - Fa. Asta, Brackwede

Material und Methode

Die Versuche wurden durchgeführt an 5 gesunden Freiwilligen im Alter von 24 bis 26 Jahren. Ihr Körpergewicht betrug zwischen 63 und 83 Kilogramm.

Jeder Proband erhielt jedes Medikament. Zwischen den einzelnen Applikationen lagen jeweils mindestens 8 Tage.

Die Relaxation wurde anhand der Greifkraft der rechten Hand beurteilt. Sie wurde mit einem Dynamometer der Fa. ErKA gemessen, das in Kilopond geeicht war.

Vor Beginn des eigentlichen Versuches wurde in zweiminütigen Abständen insgesamt sechsmal die Greifkraft gemessen; diese Meßwerte wurden zur Errechnung des Mittelwertes ohne Medikament verwendet. Zudem hatten so die Versuchspersonen Gelegenheit, sich an den Meßablauf und die Apparatur zu gewöhnen.

Die Dosierung der Relaxantien wurde so gewählt, daß ein gleicher Effekt zu erwarten war; die dazu notwendigen Angaben entnahmen wir der Literatur (29;50;75).

Im einzelnen dosierten wir wie folgt:

D-Tubocurarin	110 μ g/kg	Körpergewicht
Pancuronium	22 μ g/kg	Körpergewicht
Alloferin	65 μ g/kg	Körpergewicht
Dimethylcurarin	70 μ g/kg	Körpergewicht
Succinylcholin	220 μ g/kg	Körpergewicht

In einer Einmalspritze wurden die Relaxantien mit physiologischer Kochsalzlösung auf ein stets gleiches Volumen von 10 ml verdünnt und in der konstanten Zeit von 60 Sekunden über eine Braunüle in eine Vene des linken Unterarmes injiziert.

Für den Fall eines Atemstillstandes oder sonstiger Zwischenfälle waren mit dem Probanden Verständigungssignale durch Stirnrunzeln beziehungsweise Zehenbewegungen vereinbart. Ein Intubationsbesteck und ein Narkosegerät wurde vor jeder Untersuchung überprüft.

Die Kraftmessungen erfolgten in zweiminütigen Abständen mit Ausnahme der ersten 2 Minuten nach Beginn des Versuches. Hier waren häufigere Messungen notwendig, um den in der Initialphase der Curarisierung zu erwartenden steilen Greifkraftabfall zu erfassen.

Ein Schema verdeutlicht den Meßablauf:

Vorversuch

1. Messung	0 Minuten
2. Messung	2 Minuten
3. Messung	4 Minuten
4. Messung	6 Minuten
5. Messung	8 Minuten
6. Messung	10 Minuten

Der Mittelwert aus den 6 Messungen wurde als jeweiliger Tagesleerwert für die betreffende Versuchsperson zur Beurteilung der Relaxation benutzt.

Hauptversuch

1. Messung	0	Minuten
2. Messung	0,5	Minuten
3. Messung	1	Minute
4. Messung	2	Minuten
5. Messung	4	Minuten
6. Messung	6	Minuten
7. Messung	8	Minuten
8. Messung	10	Minuten
9. Messung	12	Minuten
10. Messung	14	Minuten
11. Messung	16	Minuten
12. Messung	18	Minuten
13. Messung	20	Minuten

Als Zeitpunkt "0 Minuten" ist dabei der Beginn der Injektion festgesetzt.

Im Hauptversuch wurde das Medikament zwischen erster und dritter Messung injiziert, d.h. zwischen 0 und 1 Minute.

Die statistische Behandlung der Meßwerte wurde folgendermaßen durchgeführt:

Aus den 6 Meßwerten des Vorversuches wurde der Mittelwert gebildet. Die Werte des Hauptversuches wurden von diesem an jedem Versuchstag neu bestimmten Ausgangswert subtrahiert; die Differenz drückt den Kraftverlust und damit die Intensität der Muskeler schlaffung aus. Die Mittelwerte dieser Differenzen werden zwischen den Medikamenten zu jedem Zeitpunkt auf überzufällige Unterschiede untersucht. Weiterhin werden die Mittelwerte eines Medikamentes zwischen

den Zeitpunkten darauf untersucht, ob sich im Verlauf der Relaxation überzufällige Unterschiede ergeben. Zur Beurteilung der Wirkungsdauer des Relaxans wurde bei jedem Versuch graphisch die Zeit ermittelt, nach der die Kraftdifferenz gegen den Leerwert nur noch 15 kp betrug. Diese Zeit wurde als T_{15} bezeichnet.

Alle drei Fragen wurden mit der einfachen Varianzanalyse geprüft. Dabei wird berechnet, ob zu einem Zeitpunkt der Unterschied zwischen den Medikamenten größer ist als die Streuung innerhalb eines Medikamentes.

War dabei die Wahrscheinlichkeit, daß bestehende Unterschiede zu mindestens 95 % nicht auf Zufall beruhten, erreicht, wurden lineare Kontraste nach Scheffé (63) gebildet und auf ihre Signifikanz untersucht.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 - 5 wiedergegeben und mit den Bezeichnungen versehen, die in der Beschreibung der statistischen Auswertung und der Diskussion wiederkehren.

Die Meßwerte sind in ganzen Kilopond-Werten angegeben; ihnen ist eine Minutenskala beigelegt. Die Probanden werden als "Fall" bezeichnet und sind fortlaufend numeriert. Die Relaxantien sind in 5 Gruppen eingeteilt und ebenfalls numeriert, wobei folgende Bezeichnung gilt:

- Gruppe 1 D-Tubocurarin
- Gruppe 2 Pancuronium
- Gruppe 3 Alloferin
- Gruppe 4 Dimethylcurarin
- Gruppe 5 Succinylcholin

Gruppe 1 D-Tubocurarin

Zeit (Minuten)	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5
	kp	kp	kp	kp	kp
Leerwert	41	34	32	63	43
0	40	36	33	57	46
0,5	39	30	32	57	45
1	40	34	30	51	41
2	24	8	12	15	23
4	7	4	8	10	10
6	11	10	5	14	30
8	25	14	4	20	28
10	36	20	8	28	30
12		25	14	32	35
14		25	16	44	41
16		29	18	49	45
18		31	21	61	45
20			25	63	

(Tabelle 1)

Gruppe 2 Pancuronium

- 11 -

Zeit (Minuten)	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5
	kp	kp	kp	kp	kp
Leerwert	37	35	36	42	39
0	38	34	33	37	38
0,5	30	33	32	31	40
1	29	34	31	34	36
2	30	28	23	24	26
4	10	6	4	8	6
6	8	21	5	7	7
8	11	32	9	8	8
10	16	34	6	20	8
12	25		11	26	5
14	32		15	36	6
16	37		20	41	11
18			26		12
20			28		19

(Tabelle 2)

Gruppe 3 Alloferin

Zeit (Minuten)	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5
	kp	kp	kp	kp	kp
Leerwert	39	38	40	61	43
0	37	39	38	56	44
0,5	37	37	36	49	37
1	37	34	30	44	37
2	7	4	3	9	13
4	5	5	9	10	7
6	10	7	9	9	10
8	22	19	3	14	12
10	29	26	6	19	22
12	36	31	9	27	33
14	38	34	14	37	39
16		33	18	44	41
18			25	49	45
20			30	54	

(Tabelle 3)

Gruppe 4

Zeit (Minuten)	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5
	kp	kp	kp	kp	kp
Leerwert	37	39	33	50	39
0	37	39	33	47	37
0,5	36	36	33	45	35
1	38	35	32	46	33
2	6	0	3	5	31
4	9	0	2	7	6
6	12	0	0	8	10
8	13	3	0	8	18
10	16	3	3	9	22
12	22	5	2	16	28
14	29	12	4	19	30
16	31	17	5	20	30
18	35	21	12	31	40
20		25	12	35	36

(Tabelle 4)

Gruppe 5 Succinylcholin

Bei der Durchführung der Versuche mit Succinylcholin zeigte sich, daß die von uns gewählte Dosis von 220 μ g/kg nicht zu verwertbaren Ergebnissen führte.

Der Proband Nr. 5, der als erster Succinylcholin erhielt, erlitt eine ausgeprägte Lähmung der Atemmuskulatur; er mußte beatmet werden. Eine Messung war unter diesen Umständen nicht möglich.

Außerdem stellten wir fest, daß bei der sehr kurzen Dauer der Succinylcholin-Wirkung eine Änderung der Versuchsanordnung im Sinne einer Verkürzung der Meßintervalle notwendig war.

Demzufolge wurde die Dosis nach einigen Selbstversuchen auf 120 $\mu\text{g/kg}$ reduziert, und die Kraftmessungen dann zu folgenden Zeiten durchgeführt:

Meßintervalle bei Succinylcholin

1. Messung	0	Minuten	Injektionsbeginn
2. Messung	0,5	Minuten	
3. Messung	1	Minute	Injektionsende
4. Messung	1,5	Minuten	
5. Messung	2	Minuten	
6. Messung	3	Minuten	
7. Messung	4	Minuten	
8. Messung	5	Minuten	
9. Messung	6	Minuten	

Dabei wurden die folgenden Meßwerte erzielt:

Zeit (Minuten)	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4
	kp	kp	kp	kp
Leerwert	38	31	29	45
0	42	25	28	48
0,5	38	25	28	49
1	16	5	4	6
1,5	4	4	3	2
2	6	5	0	0
3	30	20	2	0
4	43	28	13	0
5		28	33	22
6		25		45

(Tabelle 5)

Da bei allen anderen 4 Medikamenten je 5 Probanden vorhanden waren und außerdem die Meßabstände bei Succinylcholin nicht mit denen bei den anderen Relaxantien übereinstimmten, wurde auf einen Vergleich des Wirkungsablaufes mit den 4 anderen Präparaten verzichtet.

Einfache Datenbeschreibung

Zeit (Min.)	Medikament Nr.	Fallzahl	Mittelw. d. Diff. z. Ausg.-Wert in kp	Stand. Abw. d. Diff. in kp
			$\bar{d}$	s_d
0	1	5	- 0,2	3,56
	2	5	- 1,8	2,28
	3	5	- 1,4	2,50
	4	5	- 1,0	1,41
0,5	1	5	- 2,0	3,16
	2	5	- 4,6	4,61
	3	5	- 5,0	4,35
	4	5	- 2,6	2,07
1	1	5	- 3,4	4,87
	2	5	- 5,0	3,08
	3	5	- 7,8	5,93
	4	5	- 2,8	2,77
2	1	5	- 26,2	12,61
	2	5	- 11,6	4,66
	3	5	- 37,0	8,77
	4	5	- 30,0	14,04
4	1	5	- 34,8	10,89
	2	5	- 31,0	2,91
	3	5	- 37,0	8,03
	4	5	- 34,8	6,09
6	1	5	- 28,6	13,08
	2	5	- 28,2	8,22
	3	5	- 35,2	9,49
	4	5	- 33,6	6,98

(Tabelle 6)

Zeit (Min.)	Medikament Nr.	Fallzahl	Mittelw. d. Diff. z. Ausg.-Wert in kp	Stand.- Abw. d. Diff. in kp	- 15 -
			$\bar{d}$	s_d	
8	1	5	- 24,4	11,58	
	2	5	- 24,2	12,27	
	3	5	- 30,2	12,53	
	4	5	- 31,2	8,64	
10	1	5	- 18,2	11,56	
	2	5	- 21,0	12,06	
	3	5	- 23,8	13,89	
	4	5	- 29,0	10,02	
12	1	4	- 16,5	10,66	
	2	4	- 22,3	9,46	
	3	5	- 17,0	14,40	
	4	5	- 25,0	11,11	
14	1	4	- 11,5	7,59	
	2	4	- 16,8	12,86	
	3	5	- 11,8	12,13	
	4	5	- 20,8	11,32	
16	1	4	- 7,8	7,76	
	2	4	- 11,3	13,35	
	3	4	- 11,5	9,53	
	4	5	- 19,9	10,95	
18	1	4	- 3,5	4,94	
	2	2	- 14,0	8,48	
	3	3	- 8,5	2,12	
	4	5	- 11,4	11,05	
20	1	2	- 3,5	4,94	
	2	2	- 14,0	8,48	
	3	2	- 8,5	2,12	
	4	4	- 13,3	7,50	

(Tabelle 6)

Sowohl Mittelwert als auch Standardabweichung des Mittelwertes sind in Kilopond angegeben.

Ergebnis der Varianzanalysen zwischen den 4 Medikamenten
im jeweils gleichen Zeitpunkt

Von den insgesamt 13 Varianzanalysen ergab nur die des vierten Meßpunktes, d.h. 1 Minute nach Injektionsende, einen auffälligen Unterschied.

Art der Streuung	Summe der Abw. Quadrate	Freih.- Grade	Mittelw. Abw. Quadr.	F
Zwischen d. Gruppen	1745,35	3	581,78	5,11
Innerhalb d. Gruppen	1821,20	16	113,83	
Total	3566,55	19		

F(Tab.) = 3,24; $p < 0,05$

(Tabelle 7)

Mit dem Scheffé-Test wurde geprüft, zwischen welchen Medikamenten der auffällige Unterschied bestand.

Er ergab einen auffälligen Unterschied zwischen Pancuronium und Alloferin.

Ergebnis der Varianzanalysen innerhalb eines
Medikamentes zwischen den Zeitpunkten

Die Mittelwerte des Kraftverlustes im Verlauf der Curarisierung wurden auf signifikante Unterschiede geprüft.

Diese bestanden bei allen 4 Präparaten.

Art der Streuung	Summe der Abw. Quadrate	Freih.- Grade	Mittelw. Abw. Quadr.	F
Zwischen d. Gruppen	7414,80	11	674,07	7,73
Innerhalb d. Gruppen	3838,55	44	87,24	
Total	11253,36	55		

$F(\text{Tab.}) = 2,68; \quad p < 0,01$

(Tabelle 8) Medikament 1 - D-Tubocurarin

Art der Streuung	Summe der Abw. Quadrate	Freih.- Grade	Mittelw. Abw. Quadr.	F
Zwischen d. Gruppen	4938,26	10	493,83	6,70
Innerhalb d. Gruppen	3021,05	41	73,68	
Total	7959,31	51		

$F(\text{Tab.}) = 2,79; \quad p < 0,01$

(Tabelle 9) Medikament 2 - Pancuronium

Art der Streuung	Summe der Abw. Quadrate	Freih.- Grade	Mittelw. Abw. Quadr.	F
Zwischen d. Gruppen	8906,33	10	890,66	8,98
Innerhalb d. Gruppen	4262,20	43	99,12	
Total	13168,83	53		

$F(\text{Tab.}) = 2,77; \quad p < 0,01$

(Tabelle 10) Medikament 3 - Alloferin

Art der Streuung	Summe der Abw. Quadrate	Freih.- Grade	Mittelw. Abw. Quadr.	F
Zwischen d. Gruppen	8913,65	11	810,33	10,06
Innerhalb d. Gruppen	3866,00	48	80,54	
Total	12779,65	59		

$F(\text{Tab.}) = 2,64; \quad p < 0,01$

(Tabelle 11) Medikament 4 - Dimethylcurarin

Zwischen welchen Zeitpunkten bei jedem Präparat Unterschiede bestanden, wurde mit dem Scheffé-Test geprüft.

In den folgenden Tabellen, Nr. 12, 13, 14 und 15, sind auffällige Unterschiede mit einem, signifikante Unterschiede mit 2 Kreuzen markiert.

MINUTEN →

	0	0.5	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18
0					x	x	x					
0.5					x	x						
1					x							
2												
4												x
6												
8												
10												
12												
14												
16												
18												

Tabelle Nr. 12 - Scheffé-Test für Medikament Nr. 1

MINUTEN →

	0	0.5	1	2	4	6	8	10	12	14	16
0					x	x	x				
0.5					x						
1					x						
2											
4											
6											
8											
10											
12											
14											
16											

Tabelle Nr. 13 - Scheffé-Test für Medikament Nr. 2

MINUTEN →

	0	0.5	1	2	4	6	8	10	12	14	16
0			x	x	x	x	x	x			
0.5			x	x	x	x					
1			x		x						
2											
4											
6											
8											
10											
12											
14											
16											

Tabelle Nr. 14 - Scheffé-Test für Medikament Nr. 3

MINUTEN →

	0	0.5	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18
0			x	x	x	x	x	x	x			
0.5			x	x	x	x	x	x				
1			x	x	x	x	x					
2												
4												
6												
8												
10												
12												
14												
16												
18												

Tabelle Nr. 15 - Scheffé-Test für Medikament Nr. 4

Die Bestimmung des Zeitintervalls,

bis die Differenz der Kraftwerte gegen den Leerwert nur noch 15 Kilopond betrug (T_{15}), ergab die in der Tabelle Nr. 16 wiedergegebenen Werte (in Minuten).

	Med. 1	Med. 2	Med. 3	Med. 4
Fall 1	8,0	8,5	8,5	12,0
2	9,5	6,0	10,0	19,0
3	15,0	16,5	18,0	19,5
4	15,5	12,5	17,0	20,0
5	8,0	21,5	11,0	10,5
Mittelwert T_{15}	11,0 min	12,6 min	12,9 min	16,3 min
$\bar{x}$				
Stand.-				
Abw.				
s_x	$\pm 4,4$ min	$\pm 7,1$ min	$\pm 4,3$ min	$\pm 4,7$ min

(Tabelle 16)

Die Varianzanalyse ergab keine auffälligen Unterschiede.

Graphische Darstellung der Versuchsergebnisse

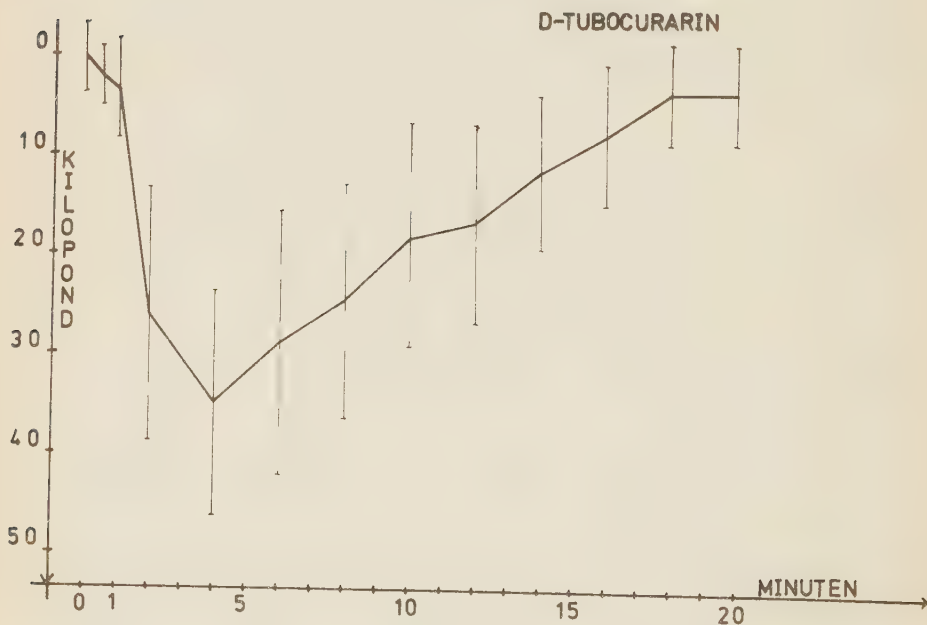


Abbildung Nr. 1

Mittelwerte des Kraftverlustes und Standardabweichung
nach Injektion von 110 Mikrogramm D-Tubocurarin/Kilogramm
Körpergewicht.

Minuten	0	0,5	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
Fallzahl	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	2

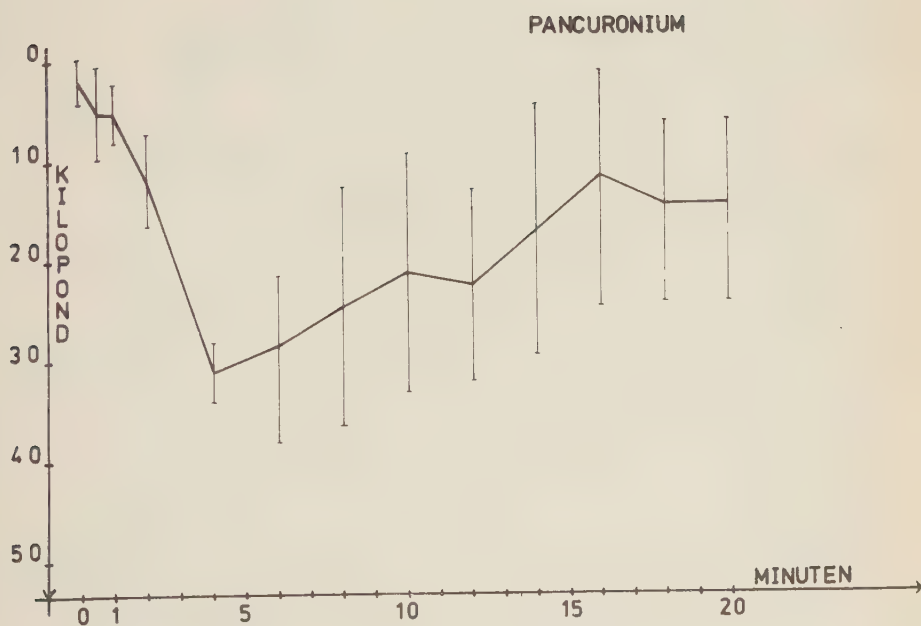


Abbildung Nr. 2

Mittelwerte des Kraftverlustes und Standardabweichung
nach Injektion von 22 Mikrogramm Pancuroniumbromid/
Kilogramm Körpergewicht.

Minuten	0	0,5	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
Fallzahl	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	2	2

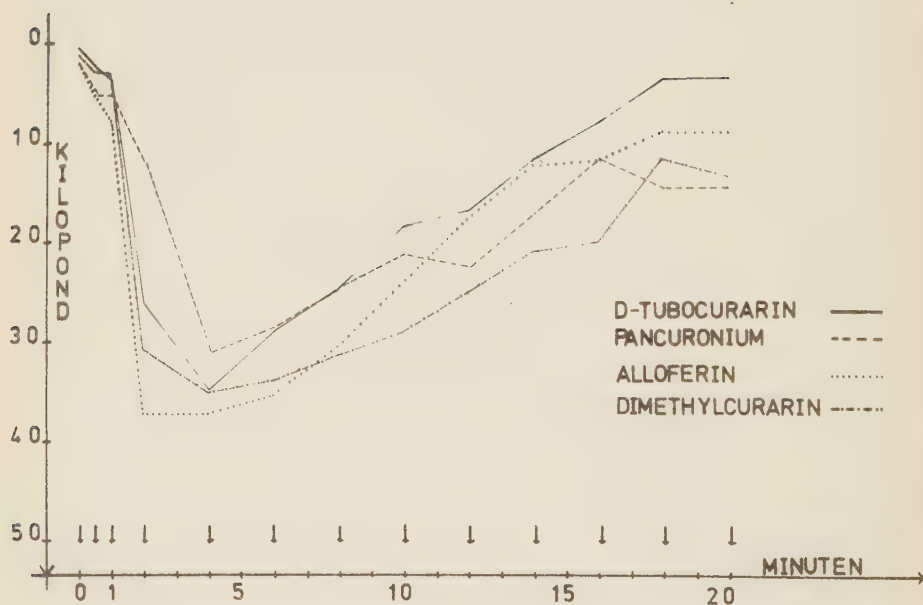


Abbildung Nr. 5

Zusammenfassung der Mittelwertskurven der 4 ausgewerteten Medikamentengruppen. Die Standardabweichungen sind aus Übersichtlichkeitsgründen nicht eingezeichnet, können aber den vorangegangenen Kurven entnommen werden.

Zeitlicher Verlauf der Curarisierung

Aus den Abbildungen 1 - 5 ergibt sich, daß, wenn man die Mittelwerte der Muskeler schlaffung gegen die Zeit aufträgt, sich nur geringe Unterschiede in der Wirkungsintensität der 4 Präparate ergeben.

Vergleicht man die 4 ausgewerteten Versuchsgruppen, indem man Zeitpunkt für Zeitpunkt einzeln betrachtet, so ergibt sich folgendes Bild:

0 Minuten - Injektionsbeginn

Die Mittelwerte aller Medikamentengruppen liegen unter den im Leerversuch bestimmten Ausgangswerten, dieser Umstand ist jedoch als Ermüdungsfolge durch die vorausgegangene Leerwertsbestimmung zu interpretieren.

0,5 Minuten

Eine halbe Minute später lassen sich die Meßwerte ebenfalls noch nicht sicher beurteilen. Der Kraftverlust ist bei ausschließlicher Betrachtung der Mittelwerte bereits deutlich, wird aber durch die große Streuung (die Standardabweichungen bewegen sich zwischen 4,61 und 2,07 kp) wieder verwischt.

1 Minute - Injektionsende

Nach Ablauf einer Minute gilt ebenfalls das unter 0,5 Minuten Gesagte. Bei der Varianzanalyse innerhalb der Medikamente ergab sich dementsprechend auch beim Vergleich von Injektionsbeginn und Injektionsende kein überzufälliger Kraftverlust.

2 Minuten

Eine Minute nach Injektionsende beobachtet man bei allen 4 Medikamenten einen starken Abfall der Greifkraft, der bei Alloferin am stärksten, bei Pancuronium am geringsten ist. Dieser Unterschied ist statistisch auffällig.

Beim Vergleich innerhalb der Medikamente ist der Kraftverlust seit Injektionsbeginn für Alloferin signifikant, für Dimethylcurarin auffällig (siehe Tab. 14 u. 15).

4 Minuten

Die Muskeler schlaffung hat sich verstärkt. Alle 4 Präparate haben jetzt zu einem Kraftverlust zwischen 31,0 und 37,0 Kilopond geführt. Besonders Pancuroniumbromid hat in dem Zeitraum zwischen 4. und 5. Messung nochmals zu einem Kraftverlust geführt, der den Wirkungsrückstand vom letzten Meßpunkt ausgleicht.

6 Minuten

Sechs Minuten nach Injektionsbeginn läßt sich kein weiterer Abfall der Greifkraft beobachten; in der Graphik läßt sich ein plateauartiger Kurvenverlauf erkennen.

8 Minuten

Zu diesem Zeitpunkt hat die Muskeler schlaffung ihr Maximum bereits überschritten.

10 Minuten

Die Aufwärtsbewegung der Kraftwerte dauert an, allerdings scheint sie bei Dimethylcurarin verzögert zu verlaufen. Ein statistisch nachweisbarer Unterschied besteht jedoch nicht.

12. bis 16. Minute

Bis zur 16. Minute setzt sich die Kraftrückbildung im wesentlichen wie oben beschrieben fort, ebenso scheint weiterhin das Nachlassen der Dimethylcurarinwirkung verzögert. Die große Streuung verhindert auch hier eine sichere Aussage.

18 Minuten

Mit Ausnahme von Pancuronium hat sich die oben beschriebene Tendenz fortgesetzt. Verwirrend wirkt die Tatsache, daß sich für Pancuronium plötzlich ein niedrigerer Mittelwert des Kraftverlustes ergibt als im vorangegangenen Meßpunkt. Dies könnte als Recurarisierungsphänomen gedeutet werden, kommt tatsächlich aber dadurch zustande, daß von den 5 Versuchspersonen nur 2 überhaupt noch zu dieser Zeit relaxiert waren. Es ist also ein Mittelwert von Versuchspersonen, die im Rahmen der Streuung besonders lange und tief relaxiert waren.

20 Minuten

Während Alloferin und D-Tubocurarin kaum noch eine nachweisbare Wirkung zeigen, hat sich nun bei Dimethylcurarin der gleiche Effekt wie bei Pancuronium im vorigen Zeitpunkt eingestellt. Auch hier ist es wegen der zu kleinen Fallzahl nicht möglich, von einer Recurarisierung zu sprechen.

Zusammenfassend läßt sich der Wirkungsablauf bei den einzelnen Medikamenten folgendermaßen charakterisieren:

1. D-Tubocurarin

Schneller Wirkungseintritt (innerhalb einer Minute nach Injektionsende werden 2/3 der maximalen Wirkung erreicht). Wirkungsmaximum 2 Minuten nach Injektionsende. Sehr gleichmäßiges Nachlassen der Relaxation. Nach 20 Minuten ist kein sicherer Effekt mehr nachweisbar.

2. Pancuronium

Im Vergleich mit Alloferin besteht ein statistisch auffälliger Unterschied bezüglich des Wirkungseintrittes insofern, als Pancuronium den bei allen Medikamenten zu beobachtenden steilen Abfall der Kraft mit einer gewissen zeitlichen Latenz bewirkt. Allerdings wird diese Verzögerung im weiteren Verlauf der Curarisierung aufgeholt; ebenso wie die anderen Präparate erreicht Pancuronium sein Wirkungsmaximum nach 4 Minuten.

3. Alloferin

Das Wirkungsmaximum wird frühzeitig, nämlich schon eine Minute nach Injektionsende, erreicht. Die Relaxation läßt ähnlich schnell wie bei D-Tubocurarin nach.

4. Dimethylcurarin

Es läßt sich zu Beginn der Curarisierung am ehesten mit D-Tubocurarin vergleichen, die Rückbildungsphase scheint jedoch langsamer zu verlaufen. Dieser Unterschied war aber statistisch nicht zu sichern.

5. Die Ergebnisse der Versuche mit Succinylcholin sind aus zweierlei Gründen nicht auswertbar:

Es zeigte sich nach dem ersten Versuch, daß die in der Literatur angegebene, mit D-Tubocurarin äquipotente Dosis-Wirkungsrelation von 1:2, d.h., daß Succinylcholin nur halb so wirksam sein soll wie D-Tubocurarin, nicht zutrifft. Bei Applikation dieser angeblich äquipotenten Dosis von 220 Mikrogramm/kg Körpergewicht resultierte ein Atemstillstand durch Lähmung der Interkostalmuskulatur und des Zwerchfells, der durch Beatmung mit der Maske überbrückt werden mußte.

Nach Reduktion der Dosis auf 120 Mikrogramm/Kilogramm Körpergewicht ergab sich in 2 von 4 Fällen ein Kraftverlust von 29 bzw. 45 Kilopond auf 0, d.h. es war keine

Kraft mehr meßbar. Nachdem also für die Auswertung nur zwei Fälle vorhanden gewesen wären und zudem wegen der raschen Wirkung des Succinylcholins eine Versuchsmethodenänderung im Sinne einer Veränderung der Meßintervalle notwendig geworden war, wurde auf die Auswertung der Succinylcholin-Versuche verzichtet.

Diskussion

Vergleich der Wirkungsstärke der 4 Muskelrelaxantien

Wie unterschiedlich die Wirkungsstärke der Muskelrelaxantien in der Literatur beurteilt wird, zeigen die folgenden Tabellen:

Tabelle Nr. 17 zeigt die unterschiedliche Beurteilung einer Substanz im Tierversuch in Abhängigkeit von der Tierspezies:

Untersucht wurde Pancuronium (Bezugssubstanz: D-Tubocurarin; dessen Wirkungsstärke und Wirkungsdauer wurde gleich 1 gesetzt).

<u>Tierart</u>	<u>Relat. Stärke</u>	<u>Rel.Wirk.Zeit</u>
Kaninchen	11,5 $\pm$ 2,7	0,99 $\pm$ 0,26
Katze	9,41	1,15
Hund	5,19 $\pm$ 1,13	0,88 $\pm$ 0,17
Huhn	10	1
Maus	1,88 $\pm$ 0,04	3,21 $\pm$ 0,08
Rattenzwerchfell	0,60 $\pm$ 0,04	
Frosch (M.rectus abdominis)	2,3 $\pm$ 0,55	

(zit. nach 11,; um welche Art der Standardabweichung es sich handelt, ist nicht angegeben).

Tabelle Nr. 17

Die Zusammenstellung zeigt Differenzen in der Wirkungsintensität, die beispielsweise zwischen dem Rattenzwerchfell und dem Huhn den Faktor 16 ergeben. Ebenso ist die

Wirkungszeit je nach verwendetem Tier, z.B. Maus und Kaninchen, um das 3-fache verschieden.

Eine weitere Zusammenstellung zeigt die in klinischen Versuchen sich ergebenden Wirkungsstärkefaktoren der Muskelrelaxantien, wobei D-Tubocurarin gleich 1 gesetzt wird.

<u>Medikament</u>	<u>Faktor</u>	<u>Autor</u>
Pancuronium	5	(70)
Alloferin	1,7-2,5	(2)
	3,75	(30)
	1,5	(50)
	1,7	(51)
Dimethylcurarin	2,0-2,5	(2)
	2,0	(24)
Succinylcholin	0,5	(2)
	0,5	(24)

Tabelle Nr. 18

Die hier wiedergegebenen Versuchsergebnisse klinisch-vergleichender Untersuchungen am Menschen zeigen in Abhängigkeit von der Versuchsanordnung verschiedene Werte für die relative Wirkungsstärke der Relaxantien, bezogen auf D-Tubocurarin = 1

Auch Versuche an wachen Versuchspersonen mit verschiedenen relaxometrischen Methoden zeigen unterschiedliche Ergebnisse.

In der folgenden Tabelle Nr. 19 sind äquipotente Dosen der Muskelrelaxantien zusammengestellt, die die Greifkraft

bzw. vergleichbare Parameter um etwa 90 % des Ausgangswertes senken sollen. Mit angegeben ist die Zeit, in der das Relaxans injiziert wurde.

Präparat	Dosis (μ g/kg)	Injekt.Zeit (sec.)	Autor
D-Tubocurarin	170	2	(31)
	134,5	90	(75)
	170	5	(65)
	110	20	(70)
Dimethylcurarin	45,5	90	(75)
	65	20	(29)
Alloferin	65	5	(65)
Pancuronium	22	20	(70)
	50	-	(17)
Succinylcholin	100	15	(74)

Tabelle Nr. 19

In Tabelle Nr. 19 sind zwar die äquipotenten Dosen nicht allzusehr verschieden, dafür aber die Injektionszeiten. Diese haben nach Frey aber einen großen Einfluß auf die Wirkungsintensität (29).

Die zur Durchführung unserer Versuche uns am geeignetsten erscheinenden Dosen ergaben eine Muskeler schlaffung, die etwa äquipotent war.

Zum Zeitpunkt der maximalen Muskeler schlaffung (4 Minuten nach Injektionsbeginn) lassen sich keine relevanten Unterschiede sichern. Die Ausgangshypothese, daß etwaige Unter-

schiede in der Wirkungsstärke zufällig sind, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht verworfen werden.

Dieses Ergebnis läßt jedoch nicht den umgekehrten Schluß zu, daß die Wirksamkeit der geprüften Medikamente gleich sei. Die Frage, inwieweit von einer Gleichheit der Relaxation gesprochen werden kann, kann lediglich dahingehend beantwortet werden: je kleiner bei einem Kollektiv von Meßwerten ein Unterschied, der eben noch zu einem signifikanten Ergebnis führt, sein darf, desto gleicher ist das Kollektiv - in diesem Fall die Meßwerte zur 4. Minute nach Injektionsbeginn.

Es wird damit deutlich, daß man sich begnügen muß, die Unterschiede der Meßwerte in unseren Versuchen als zufallsbedingt anzusehen, womit der Hypothese, es seien äquipotente Dosen von Muskelrelaxantien appliziert worden, nicht widersprochen werden kann.

Dabei ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß sich bei Hinzuziehung einer größeren Zahl von Versuchspersonen diese Äquipotenzhypothese doch widerlegen ließe.

Mit diesen Einschränkungen können die folgenden Relaxantien-dosen als äquipotente Dosen angegeben werden:

D-Tubocurarin	110	/ug/kg	Körpergewicht
Pancuronium	22	/ug/kg	Körpergewicht
Alloferin	65	/ug/kg	Körpergewicht
Dimethylcurarin	70	/ug/kg	Körpergewicht

Setzt man die Wirkungsstärke des D-Tubocurarin gleich 1, so ergeben sich folgende Relationen für die Wirkungsstärke der anderen Präparate:

D-Tubocurarin	Intensität	1,0
Pancuronium	Intensität	5,0
Alloferin	Intensität	1,7
Dimethylcurarin	Intensität	1,6

Die zu D-Tubocurarin äquipotente Dosis von Succinylcholin kann, da es aus den oben genannten Gründen keiner statistischen Auswertung unterzogen wurde, nicht angegeben werden. Allerdings scheint der in der Literatur (29) genannte Wert von 220 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht zu hoch, eine Dosis von 120 $\mu\text{g/kg}$ scheint eher brauchbar zu sein.

Der von verschiedenen Autoren (2;50) genannte Wirkungsfaktor von 1,5 - 2,5 für Alloferin konnte bestätigt werden.

Im Gegensatz dazu erscheinen die von den Autoren (2;50;51) angegebenen Wirkungsfaktoren für das Dimethylcurarin (von 2 - 2,5) nicht ganz zutreffend. Voll bestätigen ließ sich der Wirkungsstärkenfaktor 5 für das Pancuroniumbromid (70).

Widersprochen werden kann den Ergebnissen von Baird (3), der gerade das Pancuronium als besonders rasch wirkendes Relaxans beschrieb.

Diese Dosis- und Faktorenangaben stellen jedoch keine absolut gültigen Werte dar, sondern erscheinen lediglich

geeignet, bei weitergehender Untersuchung anderer Effekte der muskelerschlaffenden Mittel eine in etwa äquipotente Dosierung von vornherein zu gewährleisten und damit die Zahl der Vorversuche zu reduzieren.

Vergleich der Wirkungsdauer

Die Werte für die T_{15} , d.h. die Zeit, die es dauerte, bis der Greifkraftverlust nur noch 15 Kilopond gegen den Leerwert betrug, liegen zwischen 11,0 und 12,9 Minuten für die Medikamente D-Tubocurarin, Pancuronium und Alloferin. Die Standardabweichungen bewegen sich dabei zwischen 4,3 Minuten bei Alloferin und 7,2 Minuten bei Pancuronium.

Die T_{15} von Dimethylcurarin ist in unseren Versuchen $16,3 \pm 4,7$ Minuten, der Unterschied zu den anderen Präparaten ist jedoch nicht signifikant. Die Angabe des Firmenprospektes, Dimethylcurarin wirke erheblich kürzer als D-Tubocurarin, ist daher anzuzweifeln.

Der hier bestimmte T_{15} -Wert repräsentiert naturgemäß nicht die absolute Wirkungsdauer der Präparate, kann aber dafür aus einer größeren Fallzahl errechnet werden. Am Versuchsende waren nämlich bei keinem der Medikamente noch die ursprüngliche Anzahl von jeweils 5 Versuchspersonen vorhanden (siehe graphische Darstellung der Versuche mit Angabe der Fallzahl in jedem Zeitpunkt).

Die Wirkungsdauer des Succinylcholins kann aus den gleichen Gründen, die einen Vergleich der Wirkungsstärke mit den anderen Medikamenten unmöglich machten, nicht exakt bestimmt werden. Ein Anhaltspunkt für die Dauer der Muskeler Erschlaffung nach Gabe von $120 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht ist die Tatsache, daß alle Versuche mit Succinylcholin bereits

nach 6 Minuten beendet waren und die Greifkraft zum Ausgangspunkt zurückgekehrt war.

Die T_{15} liegt also erheblich unter 6 Minuten.

Diskussion der Versuchsmethodik

Das Wirkungsmaximum der 4 Relaxantien vom Curaretyp liegt zwischen 2 und 4 Minuten nach Injektionsbeginn. Zur exakteren Erfassung dieses Zeitpunktes wären bis etwa 5 Minuten nach Injektionsbeginn kürzere Meßabstände erforderlich gewesen. Dadurch wäre gleichzeitig ein Vergleich mit Succinylcholin möglich geworden. Andererseits hätte dieses Vorgehen wahrscheinlich zu einer vorzeitigen Ermüdung der Probanden geführt, was eine verlängerte Wirkungsdauer der Relaxantien vorgetäuscht hätte.

Zusammenfassung

In 25 an Freiwilligen durchgeführten Versuchen wurde untersucht, ob die 5 Muskelrelaxantien

D-Tubocurarin
Pancuroniumbromid
Alloferin
Dimethylcurarin
Succinylcholin

gleiche Wirkungsstärke und Wirkungsdauer besitzen.

Dazu wurden folgende Dosen der Relaxantien in der immer gleichen Zeit von 1 Minute in die linke V. cubitalis des Probanden injiziert:

D-Tubocurarin	110 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht
Pancuronium	22 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht
Alloferin	65 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht
Dimethylcurarin	70 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht
Succinylcholin	220 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht

Die Intensität der Muskelereschlaffung wurde anhand des Greifkraftverlustes der rechten Hand beobachtet.

Die Varianzanalysen zwischen den Medikamentengruppen ergab für den Zeitpunkt des Wirkungsmaximums keinen signifikanten Unterschied. Sie wurden allerdings nur für die ersten 4 Präparate durchgeführt, da die Versuche mit Succinylcholin zu keinen verwertbaren Ergebnissen führten.

Die Hypothese, daß die oben angegebenen Dosierungen äquipotent seien, konnte anhand des vorliegenden Mahlenmaterials nicht widerlegt werden.

Auffällig war bei Betrachtung des Wirkungsverlaufes, daß Pancuronium im Vergleich mit Alloferin einen verzögerten Wirkungseintritt zeigte ($p < 5 \%$).

Die Analyse der graphisch ermittelten Zeit, die es dauerte, bis der Greifkraftverlust nur noch 15 kp gegen den Ausgangswert betrug (sog. T_{15}), ergab für die 4 ausgewerteten Medikamente folgende Zeiten:

D-Tubocurarin	$11,0 \pm 4,4$ Minuten
Pancuronium	$12,6 \pm 7,1$ Minuten
Alloferin	$12,9 \pm 4,3$ Minuten
Dimethylcurarin	$16,3 \pm 4,7$ Minuten

Diese Zeiten waren nicht übersichtlich voneinander verschieden.

Wegen der teilweise recht großen Streuung der Meßwerte können die angegebenen Dosierungen nur als ungefähr äquipotent gelten. Weiteren Untersuchungen bleibt es vorbehalten, die Ergebnisse mit einer größeren Zahl von Versuchspersonen nachzuprüfen.

Literaturverzeichnis

1. Ahnefeld, F.W. Experimentelle und klinische Untersuchungen über Alloferin, ein Relaxans vom depolarisationshemmenden Typ
Anaesthesist 15, 201-208 (1966)
2. Ahnefeld, F.W. Die Stellung des Diallyl-Nor-Toxiferin in der Gruppe der Relaxantien
M. Halmagy
Anaesthesist 15, 83-85 (1966)
3. Baird, W.L.M. The neuromuscular properties of a new steroid compound, Pancuronium.
A pilot study in man.
Brit. J. Anesth. 39, 775-780 (1966)
4. de Beer, E.J. The chemistry of the muscle relaxants.
Anesthesiology 20, 416-420 (1959)
5. Benett, A.E. Prevention of traumatic complications in convulsive shock therapy by Curare
J. Amer. med. Ass. 114, 332-337 (1940)
6. Bernard, C. Physiologische Untersuchungen über einige amerikanische Gifte. Das Curare.
Revue des deux mondes 53, 164-190 (1864)
7. Bernauer, K. Über die Struktur der Kalebassenalkaloide aus Strychnos toxifera.
Helvet. Chim. Acta 41, 2239-2251 (1958)
8. Bonta, I.L. Pharmacological comparison between Pancuronium bromide and d-tubocurarine.
Europ. J. Pharmacol. 4, 303-308 (1968)
9. Bovet, D. Some aspects of the relationship between chemical constitution and curare-like activity.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 54, 3-16 (1951)
10. Buckett, W.R. The pharmacology of Pancuronium bromide: a new non-depolarising neuromuscular blocking agent.
I. J. Med. 1, 565-568 (1968)
11. Buckett, W.R. The pharmacology of Pancuronium bromide (ORG NA 97), a new potent steroidal Neuromuscular blocking agent
et al.
Brit.J.Pharmac.Chemother. 32, 671-681 (1968)

12. Bullough, J. Five-year-experience with dimethyl
 tubocurarine iodide
 Fa. Ethicon, ohne Quellenangabe
13. Castillo, J.C., The neuromuscular blocking action of
 de Beer, E.J. Succinylcholine (Diacetylcholine)
 J.Pharmacol.exp.Ther. 99, 458-464 (1950)
14. de Castro, J. L'utilisation du Pancuronium en anesthé-
 sie analgésique séquentielle
 Symposium international sur l'anesthésie
 vigile et subvigile, Oostende,
 17.-20. April 1969
15. Churchill- The Succinylcholine story
 Davidson Anesthesiology 24, 761-763 (1963)
16. Cullen, S.C. Clinical and laboratory observations on
 the use of Curare during inhalation
 anesthesia
 Anesthesiology 5, 166-173 (1944)
17. Dick, W., Pancuroniumbromid-Erfahrungen mit einem
 H. Droh neuen steroidartigen Muskelrelaxans
 Anaesthesist 19, 173-176 (1970)
18. Dick, W., Experimentelle und klinische Untersu-
 R. Droh chungen mit dem Muskelrelaxans Pan-
 curoniumbromid
 Anaesthesist 19, 248-250 (1970)
19. Droh, H., Überblick über die Herz-Kreislauf-
 E. Schoewe, Reaktionen der gebräuchlichsten Muskel-
 et al. relaxantien
 Anaesthesist 19, 168-172 (1970)
20. Foldes, F.F. The mode of action of depolarising
 relaxants
 Anesth. Analg. Curr. Res. 36, 23-39 (1966)
21. Foldes, F.F. Experimentelle Untersuchungen an wachen
 et al. und narkotisierten Personen mit intra-
 muskulärem Succinylcholin
 Anaesthesist 11, 144-146 (1962)
22. Foldes, F.F. The possible dangers of intramuscular
 Succinylcholine
 J. Amer. med. Ass. 177, 514-515 (1961)
23. Foldes, F.F. Muscle relaxants in anesthesia
 Springfield, ILL. (USA), (1957)
24. Frey, R. Vergleichende Untersuchung muskeler-
 schlaffender Mittel
 Anaesthesist 1, 10-13 (1952)

25. Frey, R.,
W. Raule
Vergleichende Untersuchung der Wirkung muskelerschlaffender Mittel auf das Atemzentrum
Anaesthesist 1, 33-39 (1952)
26. Frey, R.,
R. Seeger
Essais cliniques et expérimentaux avec le nouvel alcaloïde Toxiferine et son dérivée RO 4-3816
Anesth. Analg. Réanim. 8, 469-471 (1961)
27. Frey, R.
R. Seeger
La Toxiférine (alcaloïde du Curare de calebasse)
Cah. Anesth. 8, 513-547 (1961)
28. Frey, R.
R. Seeger
Experimental and clinical experience with Toxiferine (alcaloid of calabash Curare)
Canad. Anaesth. Soc. J. 8, 99-117 (1961)
29. Frey, R.
Vergleichende Untersuchung muskelerschlaffender Mittel
Ergebn. Chir. Orthop. 38, 285-267 (1953)
30. Frey, R.
F.W. Ahnefeld
Klinische Untersuchungen über Toxiferine.
Drug Research 13, 345-356 (1963)
31. Frey, R.
Die Muskelrelaxantien
Frey, Hügin, Mayrhofer: Lehrbuch der Anaesthesiologie, pp. 477-503
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955)
32. Frey, R.
Die Wirkung der Relaxantien auf den Stoffwechsel
Frey, Hügin, Mayrhofer: Lehrbuch der Anaesthesiologie, pp. 72-75
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955)
33. Göpfert, H.,
W. Raule
Beobachtungen über die alveolare CO₂-Konzentration und den respiratorischen Stoffwechsel bei Einwirkung muskelerschlaffender Mittel
Anaesthesist 2, 4-9 (1953)
34. Griffith, R.R.
The use of Curare in anesthesia
Anesthesiology 3, 418-425 (1942)
35. Grimmeisen, H.
Klinische Erfahrungen mit verschiedenen Muskelrelaxantien
Anästh. Prax. 5, 11-14 (1970)
36. Güttich, H.
Historische Notizen über Curare und Cocain
Anaesthesist 5, 56-58 (1956)

37. Hauschild, F. Pharmakologie und Toxikologie
Leipzig (1958)
38. Hewett, R. zit. nach Baird, W.L.
Brit. J. Anesth. 39, 775-780 (1967)
39. Hotovy, R. Aneuridinsulfid - ein Antagonist des
J. Kapff Succinylcholins
Anaesthesist 6, 138-140 (1957)
40. Johansen, S.H. Effect of Tubocurarine on respiratory
et al. and non respiratory muscle power in man
J. appl. Physiol. 19, 990-997 (1964)
41. Kalow, W., The relation between dose of Succinyl-
D. Gunn choline and duration of apnea in man
J. Pharmacol. exp. Ther. 120, 203-212
(1957)
42. Katz, R.L. Clinical neuromuscular pharmacology of
Pancuronium.
Anesthesiology 26, 204-211 (1965)
43. Katz, R.L. Comparison of electrical and mechanical
recording of spontaneous and evoked
muscle activity
Anesthesiology 34, 550-556 (1971)
44. Katz, R.L., The nondepolarising neuromuscular
C.E. Wolf, blocking action of Succinylcholine in
E.M. Papper man
Anesthesiology 24, 784-792 (1963)
45. King, H. The isolation of d-tubocurarinchloride
J. Biochem. Soc. 1381-1403 (1935)
46. Körner, M. Statistik und Anaesthesiologie
Anaesthesist 10, 908-911 (1961)
47. Komesaroff, D., Pancuronium bromide: a new nondepolari-
J. Field zing muscle relaxant
Med. J. Aust. 1, 13-18 (1969)
48. Kootz, F. Nebenwirkungen des Curare und syntheti-
scher Muskelrelaxantien und ihre thera-
peutische Beseitigung
Anaesthesist 1, 13-18 (1952)
49. Kuschinsky- Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Lüllmann Stuttgart 1969

50. Lund, I.
J. Stovner Potency and reversibility by Prostigmine of RO 4-3816 and d-Tubocurarine
Acta anaesth. scand. 6, 161-170 (1962)
51. Lund, I.
J. Stovner Experimental and clinical experience with a new muscle relaxant: RO 4-3816, Diallyl-nor-Toxiferine
Acta anaesth. Scand. 6, 85-97 (1962)
52. Mayrhofer, O.K. Self-experiments with Succinylcholine, chloride . A new ultra-short acting muscle relaxant.
Brit. Med. J. 1, 1332-1334 (1952)
53. Mayrhofer, O.K. Erfahrungen mit Succinylcholin, einem neuen, kurzwirkenden Muskelrelaxans
Anaesthesist 1, 9-10 (1952)
54. Mayrhofer, O.K. Die Wirksamkeit von d-Tubocurarin zur Verhütung von Muskelschmerzen nach Succinylcholin
Anaesthesist 8, 313-315 (1959)
55. McDowell, S.A.
R.S.J. Clarke A clinical comparison of Pancuronium with d-tubocurarine
Anaesthesia 24, 581-590 (1969)
56. McIntyre, A.R. Historical background, early use and development of muscle relaxants
Anesthesiology 20, 409-415 (1959)
57. McIntyre, A.R. Curare, its history, nature and clinical use
Chicago 1947
58. Merton, P.A. Voluntary strength and fatigue
J. Physiol. (Lond.) 123, 553-564 (1954)
59. Mewer-Lurgdorff, C.,
W.R. Gerbig Erfahrungen mit dem neuen Muskelrelaxans Pancuroniumbromid
Anaesthesist 19, 250-251 (1970)
60. Mittenecker, E. Planung und statistische Auswertung von Experimenten
2. Aufl. Wien 1963
61. Opderbecke, H.W. Diallyl-nor-Toxiferin (Alloferin)
Zeitschr. prakt. Anaesth. u. Wiederbel. 1 376-387 (1966)
62. Passon, F.,
H. Kronschwitz Relaxationszeit und Relaxationsdauer bei intramuskulär verabreichtem Succinylcholin
Anaesthesist 11, 305-307 (1963)

63. Sachs, L. Statistische Methoden
2. Aufl., Berlin 1969
64. Pelikan, E.W., Evaluation of curarizing drugs in man
K. Unna J. Pharmacol. 99, 215-225 (1950)
65. Seeger, R. Überadditive Wirkungen bei Kombination
von Stoffen der Curaregruppe
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.
Pharmak. 244, 493-503 (1963)
66. Seeger, R., Erfahrungen mit dem neuen synthetischen
F.W. Ahnefeld, Muskelrelaxans RO 4-3816, einem Derviat
E. Hauenschild des Kalebassenalkaloides Toxiferin
Anaesthesist 11, 37-43 (1962)
67. Sellick, D.A. Pancuronium bromide: clinical experience
of a new muscle relaxant
Anesthesia 1, 106-108 (1968)
68. Siebeck, R., Die Wirkung muskelerschlaffender Mittel
R. Frey auf die Augenmuskeln
Anaesthesist 2, 138-141 (1953)
69. Stojanov, E. Possibilities for the use of the
new steroid neuromuscular blocker
Pancuronium bromide in anaesthesiological
practice
Arzneimittel-Forsch. 19, 1723-1726 (1969)
70. Stovner, J., Dose-response-curves for Tubocurarine,
I. Lund Alloferine and Pancuronium
Symposium international sur l'anesthesie
vigile et subvigile
Oostende, April 1969
71. Stovner, J., The muscle relaxants and their antagonists
I. Lund a ten year survey
Brit. J. Anesth. 42, 235-248 (1970)
72. Swanson, E.E. Comparative potency of d-tubocurarine
et al. chloride U.S.P. and dimethyl ether
d-tubocurarine iodide
J. Amer. pharm. Ass., 41, 487-491 (1952)
73. Thesleff, S. Untersuchungen am Menschen mit
Succinylcholin, einem muskelentspannenden
Mittel mit kurzer Wirkungsdauer
Anaesthesist 1, 157-166 (1952)

74. Thesleff, S. Succinylcholine iodide; studies on its pharmacological properties and its clinical use
Acta physiol. scand., Vol. 27, Suppl. 99
75. Unna, K., Evaluation of curarising drugs in man
E. Pelikan J. Pharmacol. exp. Ther. 98, 318-329 (1950)
76. Unna, K., Evaluation of curarising agents in man
E. Pelikan J. Amer. med. Ass. 144, 448-451 (1950)
77. Unna, K. Experimentelle Grundlagen der therapeutischen Anwendung von Curare und Curare-ähnlichen Stoffen
Vortrag vor der Detuschen Pharmazeutischen Gesellschaft am 19.8.1952 in Hambourg
78. v. König, W. Alloferin und Halothan zur Anästhesie bei gynäkologischen Operationen
Zbl. Gynäk. 91, 49-55 (1969)
79. Waser, P., Pharmakologie und klinische Anwendung des kurzdauernden Muskelrelaxans
P. Harbeck Alloferin
Anaesthesist 11, 33-41 (1962)
80. Wilson, D.S. Pancuronium,
Anaesthesist 19, 189-190 (1970)

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Tabelle Nr.	1	Meßwerte D-Tubocurarin
	2	Meßwerte Pancuronium
	3	Meßwerte Alloferin
	4	Meßwerte Dimethylcurarin
	5	Meßwerte Succinylcholin
	6	Einfache Datenbeschreibung
	7	Ergebnis der Varianzanalyse zwischen den Gruppen
	8	Ergebnis der Varianzanalyse innerhalb Medikament 1
	9	dto. für Medikament 2
	10	dto. für Medikament 3
	11	dto. für Medikament 4
	12	Scheffé-Tests für
bis		Medikament 1;2;3;4
15		
	16	Wirkungszeit der Relaxantien
	17	Unterschiedliche Wirkungsstärke von Pancuronium im Tierversuch
	18	Relative Wirkungsstärke der Muskelrelaxantien
	19	Äquipotente Dosierung von Muskelrelaxantien

Abbildung Nr.	1	Graphische Darstellung der Meßwerte für D-Tubocurarin
	2	Graphische Darstellung der Meßwerte für Pancuronium
	3	Graphische Darstellung der Meßwerte für Alloferin
	4	Graphische Darstellung der Meßwerte für Dimethylcurarin
	5	Zusammenfassung der Kurven ohne Standardabweichungen

Herrn Professor Dr. med. R. Frey danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Professor Dr. med. H.U. Gerbershagen danke ich für die Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Frau Dr. rer. nat. W. Ehrenberg-Kieckebusch danke ich für die Beratung bei der Planung der Arbeit und für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Lebenslauf

Am 1. September 1945 wurde ich als Sohn des Obermeisters der Schutzpolizei Emil Derschum und seiner Ehefrau Anna, geborene Reinhard, in Frankfurt am Main geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Frankfurt-Sachsenhausen wurde ich in die Freiherr vom Stein-Schule, Gymnasium für Jungen, in Frankfurt aufgenommen.

Dort bestand ich am 23. Februar 1965 die Reifeprüfung.

Vom 1. April 1965 bis 31. März 1967 leistete ich eine zweijährige Dienstzeit bei der Sanitätstruppe ab, die ich mit dem Dienstgrad Leutnant d. R. verließ.

Ab Sommersemester 1967 studierte ich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Humanmedizin.

Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich am 25.3.1968, die ärztliche Vorprüfung am 9.10.1969 ab.

Das Staatsexamen legte ich am 7.12.1972 in Mainz ab.

